

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07C 103/50, A61K 31/165	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 00892 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Februar 1986 (13.02.86)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT85/00019 (22) Internationales Anmeldedatum: 31. Juli 1985 (31.07.85) (31) Prioritätsaktenzeichen: 2468/84 (32) Prioritätsdatum: 1. August 1984 (01.08.84) (33) Prioritätsland: AT (71)(72) Anmelder und Erfinder: BIBER, Rudolf [AT/AT]; Breitenfurterstrasse 487/2/5, A-1238 Wien (AT). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CH, CH (europäisches Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB, GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL, NL (europäisches Patent), NO, RO, SE, SE (europäisches Patent), SU, US.		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: NEW COMPOUNDS HAVING AN IMMUNIZING ACTIVITY (54) Bezeichnung: NEUE IMMUNWIRKSAME VERBINDUNGEN (57) Abstract Process for the preparation of new immunizing compounds of 2,6-di[(monoalkylamino)-acetyl amino]anthraquinone, by reacting 2,6 diaminoanthraquinone with α chloroacetic acid chloride and reaction of bis- α -halogenoacylamino anthraquinone thus obtained with methylamine or ethylamine. Also disclosed are compounds thus obtained or acid addition salts thereof, pharmaceutical compositions and utilization of said compounds as immunizing drugs. (57) Zusammenfassung Verfahren zur Herstellung neuer immunwirksamer Verbindungen der 2,6-di[(Monoalkylamino) -acetylamin]anthrachinon durch Umsetzung von 2,6-Diaminoanthrachinon mit α -Chloressigsäurechlorid und Umsetzung von diesem so erhaltenen bis - α -Halogenacylamino anthrachinon mit Methyl- oder Äthylamin. Die so erhaltenen Verbindungen oder dessen Säureadditionssalz. Pharmazeutisches Mittel und Verwendung dieser Verbindungen als immunwirksames Mittel.		

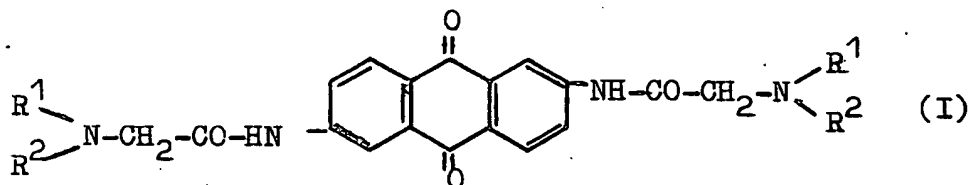
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

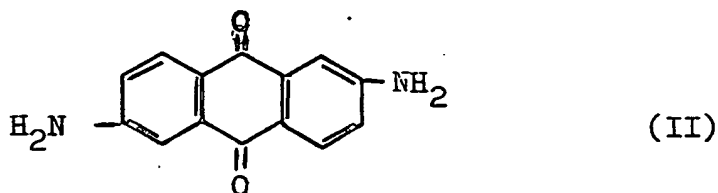
Neue immunwirksame Verbindungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen immunwirksamen Verbindungen aus der Reihe der in 2,6-Stellung substituierten Anthrachinone und ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze der allgemeinen Formel (I)

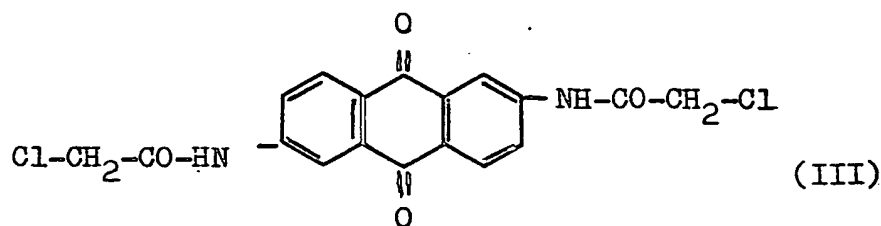


worin R^1 und R^2 verschieden sind, in welchem Fall R^1 Wasserstoff und R^2 geradkettiges niederes Alkyl wie Methyl oder Äthyl bedeuten.

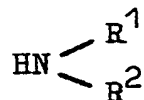
Das Verfahren zur Herstellung der neuen immunwirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihrer Säureadditionssalze besteht darin, daß man in an sich bekannter Weise (z. B. nach dem Verfahren der Acylierung mittels Chloracetylchlorid, beschrieben im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden, Abt. I, Teil 2,1, Seite 979 ff., 1927) ein 2,6-Diaminoanthrachinon der Formel (II)



mit α -Chloressigsäurechlorid umgesetzt, und das so erhaltene bis- α -Halogenacylaminoanthrachinon der Formel (III)



worin R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (IV)



worin R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt; die so erhaltenen Verbindungen nach Formel (I) werden ggf. durch Zugabe einer physiologisch verträglichen Säure in das entsprechende Salz übergeführt.

Nach der AT-Patentschrift 351 521 haben bis-Acetamido-anthrachinone, insbesondere bis-Dimethylamino-acetyl-amino-anthrachinon und bis-Hexamethylenimino-acetyl-amino-anthrachinon, antivirale Eigenschaften. Als überraschend und unerwartet zeigte es sich, daß nun Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R^1 Wasserstoff und R^2 Methyl oder Äthyl bedeuten, sich als stark immunwirksame Stoffe erwiesen.

Biologische Wirksamkeit:

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen wurden im DTH-Test (delayed type hypersensitivity in mice) gemäß: Dietrich, F. M. & Hess, R.: Hypersensitivity in mice.

I. Induction of contact sensitivity to oxazolone and inhibition by various chemical compounds. Int. Arch. Allergy 38, 246-259 (1970) untersucht. Die in der nachstehenden Tabelle angeführten Daten zeigen die immun-suppressive Wirksamkeit der neuen Verbindungen.

Immunsuppression von 2,6-bis-/(Methylamino)-acetyl-amino/-anthrachinon im Vergleich mit Cyclosporin-A

Verbindung	Dosis (mg/kg)	% Hemmung
2,6-bis-MAA	1,0	35
CS - A	70,0	35

Die neuen Verbindungen (2,6-bis-MAA = 2,6-bis-/(Methylamino)-acetylamino/-anthrachinon), CS - A = Cyclosporin-A, wurden in vivo an OF 1 - Mäusen durch lokale Sensibilisierung mit Antigen (äthanolische Oxazolone-Lösung) getestet. Die Verminderung der Entzündungsreaktion gegenüber unbehandelten Tieren ist in % Hemmung angegeben. Die neuen Verbindungen zeigen in vivo und in vitro zytostatische Wirkung und werden auch zur Behandlung von Tumoren sowie leukämischen Erkrankungen bei Vertebraten vorgeschlagen. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen und ihre pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze sind Wirkstoffe in pharmazeutischen Zubereitungen. Die für therapeutische Zwecke bestimmten Zubereitungen inhibieren die Abstoßungsreaktion von homologen Transplantaten bei Säugern, wenn sie in Mengen von 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht und Tag gegeben werden. Dieser Dosierungsbereich kann der Erzielung einer optimalen therapeutischen Wirkung angepaßt werden; so können beispielsweise mehrere unterteilte Dosen verabreicht werden, oder die Dosis kann entsprechend der therapeutischen Situation vermindert werden. Ein wesentlicher praktischer Vorteil ist darin zu erblicken, daß diese Wirkstoffe auf jede beliebige Art und Weise verabreicht werden können, z. B. oral, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär oder intravenös. Die Wirkstoffe können allein oder in Kombination mit den üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind z. B. Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, usw.

Beispiel 1: 2,6-bis-/(Methylamino)-acetylamino/-anthrachinon

In einem Druckgefäß werden 3,0 g 2,6-bis-(Chloracetylamino)-anthrachinon in 150 ml Äthanol suspendiert und mit einem Überschuß an Methylamin (ca. 30 %-ige Lösung in Äthanol) versetzt. Das Gemisch wird 3 h lang auf

ERSATZBLATT

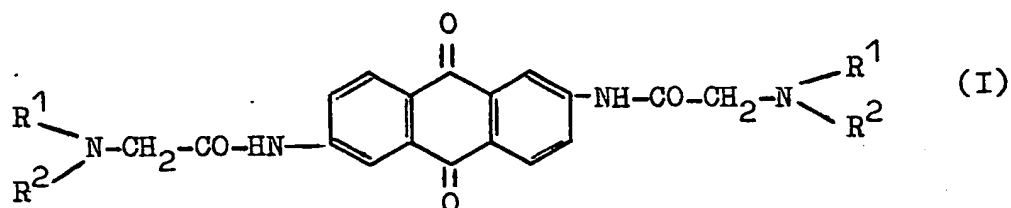
80° C erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gebracht. Es wird im Vakuum eingeeengt und der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,3 g; Fp 263°C.

Analog Beispiel 1 wurde folgende Verbindung dargestellt:
2,6-bis-/(Äthylamino)-acetylamino/-anthrachinon.

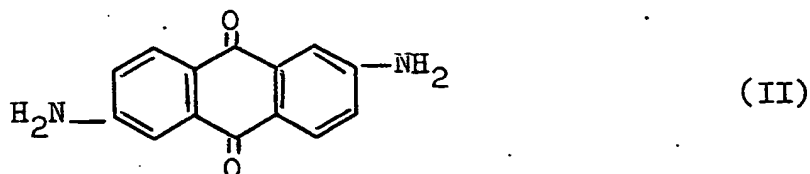
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung neuer immunwirksamer Verbindungen aus der Reihe der in 2,6-Stellung substituierten Anthrachinone der allgemeinen Formel (I)

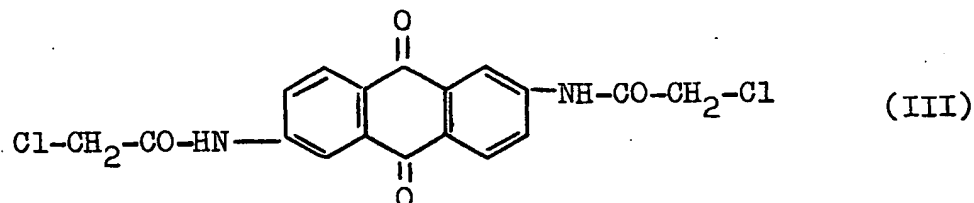


worin R^1 und R^2 verschieden sind und R^1 Wasserstoff und R^2 niederes geradkettiges Alkyl wie Methyl oder Äthyl bedeuten,

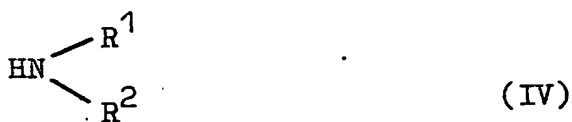
dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2,6-Diamino-anthrachinon der Formel (II)



mit α -Chloressigsäurechlorid umgesetzt, und das so erhaltene bis- α -Halogenacylaminoanthrachinon der Formel (III)



worin R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel (IV)



worin R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls in ein physiologisch unbedenkliches Säureadditionssalz umgesetzt.

2. Pharmazeutisches Mittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an 2,6-bis-/(Methylamino)-acetylamino/-anthrachinon oder dessen Säureadditionssalz.
3. Pharmazeutisches Mittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an 2,6-bis-(Äthylamino)-acetylamino/-anthrachinon oder dessen Säureadditionssalz.
4. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2 und 3 als immunwirksames Mittel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/AT 85/00019

International Application No

I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁴ : C 07 C 103/50; A 61 K 31/165														
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">Int. Cl.⁴</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;">C 07 C; C 09 B; A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ⁴	C 07 C; C 09 B; A 61 K								
Classification System	Classification Symbols													
Int. Cl. ⁴	C 07 C; C 09 B; A 61 K													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">FR. A. 2321881 (HOECHST) 25 March 1977. see claims 1-4; page 4, lines 22-29; page 5, example 1 and page 6, lines 2 to 5</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">DE. A. 2702137 (BIBER RUDOLF) 29 September 1977. see claim; page 4 last paragraph; cited in the application</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">US. A. 3859315 (A. SANTILLI) 07 January 1975. see page 1, lines 1-60; claims 1-4</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	FR. A. 2321881 (HOECHST) 25 March 1977. see claims 1-4; page 4, lines 22-29; page 5, example 1 and page 6, lines 2 to 5	1-4	X	DE. A. 2702137 (BIBER RUDOLF) 29 September 1977. see claim; page 4 last paragraph; cited in the application	1, 4	A	US. A. 3859315 (A. SANTILLI) 07 January 1975. see page 1, lines 1-60; claims 1-4	1
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³												
X	FR. A. 2321881 (HOECHST) 25 March 1977. see claims 1-4; page 4, lines 22-29; page 5, example 1 and page 6, lines 2 to 5	1-4												
X	DE. A. 2702137 (BIBER RUDOLF) 29 September 1977. see claim; page 4 last paragraph; cited in the application	1, 4												
A	US. A. 3859315 (A. SANTILLI) 07 January 1975. see page 1, lines 1-60; claims 1-4	1												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px; vertical-align: top;"> Date of the Actual Completion of the International Search 05 November 1985 (05.11.85) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px; vertical-align: top;"> Date of Mailing of this International Search Report 22 November 1985 (22.11.85) </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> International Searching Authority European Patent Office </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 05 November 1985 (05.11.85)	Date of Mailing of this International Search Report 22 November 1985 (22.11.85)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer								
Date of the Actual Completion of the International Search 05 November 1985 (05.11.85)	Date of Mailing of this International Search Report 22 November 1985 (22.11.85)													
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer													

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/AT 85/00019 (SA 10332)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 18/11/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2321881	25/03/77	BE-A- 845550	28/02/77
		NL-A- 7609285	01/03/77
		DE-A- 2537878	10/03/77
		LU-A- 75649	22/04/77
		JP-A- 52027759	02/03/77
DE-A- 2702137	29/09/77	AT-D- 39976	15/10/77
		AT-A,B 351521	25/07/79
US-A- 3859315	07/01/75	None	

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT 85/00019

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. ⁴ -C 07 C 103/50; A 61 K 31/165		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. ⁴	C 07 C; C 09 B; A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. 13
X	FR, A, 2321881 (HOECHST) 25. März 1977, siehe Patentansprüche 1-4; Seite 4, Zeilen 22-29; Seite 5, Beispeil 1 und Seite 6, Zeilen 2 bis 5 --	1-4
X	DE, A, 2702137 (BIBER RUDOLF) 29. September 1977, siehe Patentanspruch; Seite 4, letzter Abschnitt (In der Anmeldung erwähnt) --	1,4
A	US, A, 3859315 (A. SANTILLI) 7. Januar 1975, siehe Seite 1, Spalte 1, Zeilen 1-60; Patentansprüche 1-4 -----	1
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
5. November 1985		22 NOV. 1985
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		G.L.M. Kruijsenberg

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/AT 85/00019 (SA 10332)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 18/11/85

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2321881	25/03/77	BE-A- 845550	28/02/77
		NL-A- 7609285	01/03/77
		DE-A- 2537878	10/03/77
		LU-A- 75649	22/04/77
		JP-A- 52027759	02/03/77
DE-A- 2702137	29/09/77	AT-D- 39976	15/10/77
		AT-A,B- 351521	25/07/79
US-A- 3859315	07/01/75	Keine	

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82